

Rec'd PCT PTO

01 DEC 2004

PCT/JP 02/11747

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

12.12.02

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 6月 3日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-161000

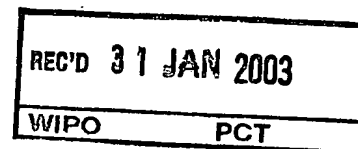
[ST.10/C]:

[JP 2002-161000]

出 願 人

Applicant(s):

株式会社シーエーシー

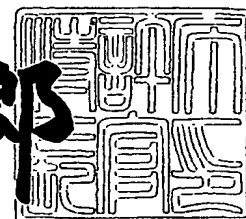


**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 1月14日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田 信一郎



出証番号 出証特2002-3099645

【書類名】 特許願

【整理番号】 140603P-51

【提出日】 平成14年 6月 3日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/57

【発明者】

 【住所又は居所】 千葉県流山市東初石2丁目186番地3

 【氏名】 山田 一

【発明者】

 【住所又は居所】 千葉県流山市東初石2丁目186番地3

 【氏名】 山田 晃

【特許出願人】

 【識別番号】 592129095

 【住所又は居所】 千葉県流山市東初石3丁目100番地27

 【氏名又は名称】 株式会社シーエーシー

 【代表者】 山田 一

【代理人】

 【識別番号】 100066223

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 中村 政美

 【電話番号】 03-3614-3470

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 063131

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】

明細書

【発明の名称】 皮膚炎の治療外用剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 副腎皮質ステロイドをサイクロデキストリンで包接し、多糖類を含有する水溶液中に、副腎皮質ステロイドを 0.025 ～ 0.5 重量%、サイクロデキストリンを 0.2 ～ 30 重量%、デキストラン又はプルランを 0.5 ～ 55 重量% 溶解した皮膚炎の治療外用剤であって、キシログルカン、トレハロース、ラミナラン、クレスチン、ペクチンを 0.5 ～ 55 重量% 配合したことを特徴とする皮膚炎の治療外用剤。

【請求項 2】 水溶液の成分は、ブドウ糖、ムタン、レンチナン、塩化ナトリウム、塩化カリウムを添加した請求項 1 記載の皮膚炎の治療外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、特にアトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎に有効で、しかも極めて高い安全性を有する皮膚炎の治療外用剤に関する。

【0002】

【従来技術】

従来、アトピー性皮膚炎等の皮膚炎の治療には、高い抗炎症作用を有する副腎皮質ホルモン等のステロイド剤が主に使用されている。この種のステロイド剤は、ワセリンやメチルセルロース、界面活性剤、合成樹脂エマルジョン、粉体等を加え、その使用目的によってクリーム状にしたものが多く使用されている。また、界面活性剤を含有する液状の形態をなすものもある。

【0003】

一方、他の外用剤として①皮膚の殺菌、消毒作用、②皮膜作用、③皮膚の水分の蒸発を防止しての保湿の促進作用等を目的とする安全性の高い外用剤がある。この種の外用剤には、塩化ナトリウム等の無機塩を使用したもの（U.S.P.357485 4 号公報）や、ブドウ糖等の天然糖を使用したもの（U.S.P.3859436 号公報）、

あるいは血漿などを使用したもの（U.S.P.3777597 号公報）が、外用剤の配合材として使用されている。

【0004】

更に、当発明者は、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹等に有効で、しかも極めて高い安全性を有する皮膚炎の治療外用剤を発明している（特許第2920611号）。この治療外用剤によると、副腎皮質ステロイドをサイクロデキストリンで包接し、デキストラン又はプルランの多糖類を添加したもので、皮膚の生理機能を阻害せず、生体自体が備えている自然治癒力と、副腎皮質ステロイド剤との相乗効果が得られる治療外用剤になっている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

ところが、副腎皮質ステロイドは、繊維芽細胞の増殖の抑制や抗炎症作用を示すなど、高い薬理効果を有するが、アトピー性皮膚炎等の治療には、何故か余り芳しい効果が見られない。この原因は、現在も明らかではないが、軟膏やクリーム状に形成するための油分に原因があり、この油分が皮膚の角質層を溶解し、健全な皮膚の再生を阻止するためだとする説がある。また、副腎皮質ステロイド剤の多用により、下垂体・副腎皮質機能の抑制や、他の臓器、眼等の機能障害などの副作用のおそれがある。これを解決するためには、現在使用しているステロイド剤の使用量を減じると共に、抗炎症剤としての高い薬理効果を残すことが望まれている。

【0006】

また、塩化ナトリウム等を使用した安全性の高い外用剤は、肌を和らげ、皮膚を衛生的にし、肌を滑らかにするなど、皮膚殺菌及び皮膚の保護の目的は達せられるとしても、アトピー性皮膚炎等の皮膚炎の治療に有効な効果は認められていない。

【0007】

一方、当発明者が先に発明した皮膚炎の治療外用剤では、ミトコンドリアの膜の障害によって生じる細胞内呼吸の阻害や、細胞の活動源たるATP（アデノシン3.リン酸）の産生の低下を防止することができ、電解質バランス、浸透圧バラ

ンスを保ち、副腎皮質ステロイドの薬理効果を有効に作用させることが可能になっている。この結果、アトピー性皮膚炎や脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬症、湿疹、ニキビなど、多くの症状に広く治癒効果が認められた。しかしながら、この治癒された症状のなかで、脂漏性皮膚炎や湿疹、ニキビなどは、平均 9 6 % 以上の有効率を得られる一方で、アトピー性皮膚炎の有効率は平均 9 5 % 程度、尋常性乾癬症においては 9 0 % の有効率しか得られていなかった。

【 0 0 0 8 】

すなわち、脂漏性皮膚炎や湿疹、ニキビなどには安定した高い効果が見られるが、アトピー性皮膚炎に関しては効果のばらつきが見られ、尋常性乾癬症においては他の症状に比べてこの症例のみが劣る結果になっていた。

【 0 0 0 9 】

そこで、本発明は、先の皮膚炎の治療外用剤を更に改良することで、特にアトピー性皮膚炎や尋常性乾癬症に対してより高い治癒効果を有する皮膚炎の治療外用剤の提供を目的とするものである。

【 0 0 1 0 】

【課題を解決するための手段】

上述の目的を達成すべく本発明の第 1 の手段は、副腎皮質ステロイドをサイクロデキストリンで包接し、多糖類を含有する水溶液中に、副腎皮質ステロイドを 0.025 ～ 0.5 重量%、サイクロデキストリンを 0.2 ～ 30 重量%、デキストラン又はプルランを 0.5 ～ 55 重量%溶解した皮膚炎の治療外用剤であって、キシログルカン、トレハロース、ラミナラン、クレスチン、ペクチンを 0.5 ～ 55 重量%配合したことにある。この際、副腎皮質ステロイドを室温下、ホモミクサーを用いて溶解し、包接させた後、均一に水溶液中に攪拌しながら添加する。

【 0 0 1 1 】

第 2 の手段は、水溶液に添加する他の成分を示し、水溶液中には、ブドウ糖、ムタン、レンチナン、塩化ナトリウム、塩化カリウムを添加したことを課題解消のための手段とする。このような水溶液により、細胞間質液と同様な環境を細胞につくりだし、細胞は正常な活動を営む傾向を促進させるので、生体自体が備えている自然治癒力と副腎皮質ステロイド剤とが相乗作用するものとなる。

【0012】

【発明の実施の形態】

本発明の基本的な配合は、多糖類を含有する水溶液中に副腎皮質ステロイドを溶解するもので、水難溶性の副腎皮質ステロイドを水溶液に溶解するために、副腎皮質ステロイドをサイクロデキストリンで予め包接するものである。

【0013】

副腎皮質ステロイドは、主に、ジフロラゾン類、ヒドロコルチゾン類、メチルプレドニゾン類、デキサメタゾン類、ベタメタゾン類等を使用するもので、含有量は、全体の0.025～5重量%とする。また、この副腎皮質ステロイドを包接するサイクロデキストリンは、全体の0.2～40重量%とするものである。

【0014】

更に、キシログルカン、ラミナラン、クレスチン、トレハロース、ペクチンを0.5～55重量%配合する。

【0015】

キシログルカンは、伸長・肥大している植物細胞の壁（一次壁）に普遍的に存在する構成糖鎖である。植物種特異性は、キシロース残基にガラクトースまたはフコシルーガラクトースが結合することによって生じる。このガラクトース残基及びフコース残基にはそれぞれレクチンが結合できるが、これら分岐糖鎖の機能は分かっていない。植物細胞の成長は、細胞の持っている浸透圧に由来する吸水現象によって生じ、吸水力は、細胞壁のゆるみによる壁圧の減少によって生じる。この細胞壁のゆるみは、未だ解明されていないが、細胞伸長は常にキシログルカンの分解と可溶化を伴って生じており、細胞の生理活性をつかさどる多糖類のひとつとして注目されている。

【0016】

ラミラナンは、炭水化物の一でβグルカンのラミラナンとして分類される。椎茸をはじめとした茸類や昆布などの海草類に含まれるもので、免疫力を高める効果がある。単独では吸収され難く、たんぱく質と一緒に摂取するとよいことが知られている。

【0017】

クレスチンは、ヒト癌細胞のHLAクラスI抗原の発現を増強する免疫治療医薬品として使用されるもので、かわらたけ菌糸体より抽出される。このクレスチンは、胃癌、結腸・直腸癌、小細胞肺癌等の腫瘍性疾患に免疫治療作用が認められている。

【0018】

トレハロースは、糖質の一種できのこ類や海草、パン酵母などに含まれ、最近では人工的に作り出す技術が確立されている。保湿効果や代替甘味料などとして使用されているが、本発明では、他の糖分と合わせることで、皮膚炎の外用剤成分として使用する。

【0019】

ペクチンは、植物の細胞壁の構成成分として知られ、セルロース等の成分と結合して細胞膜をつなぎあわせる天然の多糖類である。このペクチンは、ゲル化剤、増粘、安定剤として使用する。

【0020】

発明者は、数多くの多糖類の中から、外用剤に適した成分を研究した結果、これらのキシログルカン、ラミラン、クレスチン、トレハロース、ペクチンを組合せることで、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎に有効な外用剤を調製したものである。

【0021】

更に、副腎皮質ステロイドを溶解する水溶液中に多糖類を添加する。この多糖類として、デキストラン又はプルラン等を使用し、全体の0.5～60重量%とする。副腎皮質ステロイドを溶解する水溶液には、この他、ブドウ糖、ムタン、レンチナン、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化カリウムを添加している。

【0022】

【実施例】

次に、処方例及び薬理試験例を挙げて本発明の外用剤を具体的に説明する。

－処方例1－

| | |
|--------|-------|
| デキストラン | 3 (g) |
| ブドウ糖 | 5 |

| | |
|------------|------|
| マルトース | 5 |
| マンニトール | 15 |
| 塩化ナトリウム | 0.2 |
| ベタメタゾン | 0.06 |
| サイクロデキストリン | 15 |
| キシログルカン | 2 |
| トレハロース | 3 |
| ラミナラン | 2.5 |
| クレスチン | 3 |
| ペクチン | 1.24 |
| 精製水 | 45 |

全量 100.0 g

上述の処方例は、予め必要とされる精製水の一部を用いて10% のサイクロデキストリン溶液を作り、そこに、ベタメタゾンを攪拌しながら添加し、その後、キシログルカン、トレハロース、ラミナラン、クレスチン、ペクチンを残りの精製水、塩類と共に加えたものである。

【0023】

次に、処方例1の効果を示す。

【0024】

【表 1】

| 病 態 | 対象人数 | 有効性 | 有効率 | 前回比 |
|-------------|------|-----|-----|-----|
| アトピー性皮膚炎（１） | 50 | 98 | 98 | +2 |
| アトピー性皮膚炎（２） | 24 | 46 | 96 | +1 |
| アトピー性皮膚炎（３） | 56 | 110 | 98 | +6 |
| アトピー性皮膚炎（４） | 25 | 49 | 98 | 0 |
| 脂漏性皮膚炎（１） | 43 | 80 | 93 | -3 |
| 脂漏性皮膚炎（２） | 78 | 149 | 96 | -3 |
| 脂漏性皮膚炎（３） | 10 | 18 | 90 | -5 |
| 尋常性乾癬症 | 10 | 19 | 95 | +5 |
| 湿疹 | 15 | 28 | 93 | -3 |
| ニキビ | 50 | 96 | 96 | -3 |

【0025】

表 1 は、処方例 1 の薬理試験による結果を示すものである。この結果、本発明で最も注目しているアトピー性皮膚炎の有効率は、96～98%で平均97.5%となっている。すなわち、高い有効率にばらつきも生じていないことがわかる。

【0026】

一方、尋常性乾癬症においては、有効率95%となり、アトピー性皮膚炎の有効率には届かないものの、かなり高い治癒効果が認められている。また、特筆すべき点は、300症例中、ただの一例も副作用が認められなかったことにある。この特長は、先の外用剤においても証明された特長であり、今回の改良された外用剤においても、その安全性が確認された。

【0027】

このときの有効性とは、本発明外用剤の使用により、変化なしを0ポイント、治癒に向う変化があったものを1ポイント、効果が確認されたものを2ポイントとした各人の合計点を出し、次の式で算出したものである。

【0028】

【数1】

$$\text{有効率} = \frac{\text{合計点}}{\text{対象人数} \times 2} \times 100$$

【0029】

また、アトピー性皮膚炎については、流山、仙台、大宮、吉祥寺の各クリニックにて行った薬理試験による結果を示し、その他の項目は、流山クリニックで行った薬理試験のデータを示している。

【0030】

処方例1の薬理試験による結果において、すべての有効率に90%以上の治癒改善がみられ、早い人で約7日から30日で本発明外用剤が不要になった。更に、副腎皮質ステロイドを除いた多糖類を含有する水溶液（特許第1597430号）を塗布することにより、完全に治癒した。また、今回使用中に、肌のしっとり感を、「良い、普通、悪い」の三段階で評価したところ、以下のような結果となった。

【表2】

| | 良 い | 普 通 | 悪 い |
|--------|------|-----|-----|
| 人数 (人) | 356 | 14 | 0 |
| 割合 (%) | 96.2 | 3.8 | 0.0 |

この結果、悪いと評価したものは一人もなく、96%以上が使用時の感触が良好であると評価している。

【0031】

－処方例2－

| | |
|--------|--------|
| デキストラン | 10 (g) |
| ブドウ糖 | 5 |
| マルトース | 10 |
| マンニトール | 5 |

| | |
|----------------|----------|
| 塩化ナトリウム | 0. 1 |
| 塩化カリウム | 0. 2 |
| リン酸ベタメタゾンナトリウム | 0. 1 2 |
| サイクロデキストリン | 1 0 |
| キシログルカン | 2 |
| トレハロース | 8 |
| ラミナラン | 6 |
| クレスチン | 4 |
| ペクチン | 1 2 |
| 精製水 | 2 7. 5 8 |

全量 100. 0 g

－処方例 3－

| | |
|------------|----------|
| プルラン | 1 0 (g) |
| ベタイン | 1 5 |
| マルトース | 1 0 |
| 塩化ナトリウム | 0. 1 |
| デキサメタゾン | 0. 0 6 |
| サイクロデキストリン | 1 5 |
| キシログルカン | 6 |
| トレハロース | 3 |
| ラミナラン | 2 |
| クレスチン | 6 |
| ペクチン | 3 |
| 精製水 | 2 9. 8 4 |

全量 100. 0 g

－処方例 4－

| | |
|--------|-------|
| デキストラン | 5 (g) |
| ベタイン | 2 0 |
| マルトース | 5 |

| | |
|-----------------|-------|
| 塩化ナトリウム | 0.1 |
| リン酸デキサメタゾンナトリウム | 0.05 |
| サイクロデキストリン | 6 |
| キシログルカン | 2 |
| トレハロース | 5 |
| ラミナラン | 7 |
| クレスチン | 2 |
| ペクチン | 8 |
| 精製水 | 39.75 |

全量 100.0 g

－処方例 5－

| | |
|-----------------|--------|
| デキストラン | 10 (g) |
| ヒドロキシエチルセルロース | 2 |
| ペタイン | 10 |
| マンニトール | 10 |
| 塩化ナトリウム | 0.1 |
| 塩化カルシウム | 0.1 |
| リン酸デキサメタゾンナトリウム | 0.1 |
| サイクロデキストリン | 10 |
| キシログルカン | 10 |
| トレハロース | 7 |
| ラミナラン | 10 |
| クレスチン | 2 |
| ペクチン | 8 |
| 精製水 | 20.7 |

全量 100.0 g

－処方例 6－

| | |
|---------------|--------|
| プルラン | 10 (g) |
| ヒドロキシエチルセルロース | 6 |

| | |
|------------|-------|
| ベタイン | 10 |
| マンニトール | 5 |
| 塩化カルシウム | 0.1 |
| 塩化ナトリウム | 0.1 |
| デキストリン | 7 |
| デキサメタゾン | 0.05 |
| サイクロデキストリン | 5 |
| キシログルカン | 6 |
| トレハロース | 9 |
| ラミナラン | 6 |
| クレスチン | 9 |
| ペクチン | 8.5 |
| 精製水 | 18.25 |

全量 100.0 g

【0032】

以上の処方例 2 乃至 6 による効果が、処方例 1 の効果に順じることが判った。
これらの処方例は、各皮膚炎の症状に合わせて適宜選択するものである。

【0033】

次に、従来の処方とその薬理効果について比較説明する。

【0034】

－処方例 7－（従来処方）

| | | |
|------------|-------|-----|
| デキストラン | 10 | (g) |
| ブドウ糖 | 10 | |
| マルトース | 5 | |
| マンニトール | 15 | |
| 塩化ナトリウム | 0.2 | |
| ベタメタゾン | 0.06 | |
| サイクロデキストリン | 15 | |
| 精製水 | 44.74 | |

全量100.0g

【0035】

【表3】

| 病 態 | 対象人数 | 有効性 | 有効率 |
|-------------|------|-----|-----|
| アトピー性皮膚炎(1) | 25 | 48 | 96 |
| アトピー性皮膚炎(2) | 10 | 19 | 95 |
| アトピー性皮膚炎(3) | 25 | 46 | 92 |
| アトピー性皮膚炎(4) | 25 | 49 | 98 |
| 脂漏性皮膚炎(1) | 25 | 48 | 96 |
| 脂漏性皮膚炎(2) | 100 | 198 | 99 |
| 脂漏性皮膚炎(3) | 10 | 19 | 95 |
| 尋常性乾癬症 | 5 | 9 | 90 |
| 湿疹 | 25 | 48 | 96 |
| ニキビ | 50 | 99 | 99 |

【0036】

表3は、処方例7（従来処方）の薬理試験による結果を示すものである（有効性の算出方法及び薬理試験のクリニックは、表1と同じ）。この結果で明らかに、従来処方では、脂漏性皮膚炎や湿疹、ニキビなどは、平均96%以上の有効率を得られているが、アトピー性皮膚炎の有効率は平均95%程度、尋常性乾癬症においては90%の有効率しか得られていないことがわかる。

【0037】

これに対して処方例1は、キシログルカン、トレハロース、ラミナラン、クレスチン、ペクチンを添加したことで、特にアトピー性皮膚炎や尋常性乾癬症の治療効果を高めていることがわかる。

【0038】

【発明の効果】

この発明は、上述の如く構成したことにより、当初の目的を達成する。

【0039】

すなわち、副腎皮質ステロイドをサイクロデキストリンで包接し、多糖類を含む水溶液中に、副腎皮質ステロイドを0.025 ～0.5 重量%、サイクロデキストリンを0.2 ～30重量%、デキストラン又はプルランを0.5 ～55重量%溶解した皮膚炎の治療外用剤であって、キシログルカン、トレハロース、ラミナラン、クレスチン、ペクチンを0.5 ～55重量%配合したことにより、先の治療外用剤では、効果のばらつきが見られたアトピー性皮膚炎に関して安定した高い治癒効果を得ることができた。

【0040】

また、他の症状に比べて治癒効果が劣っていた尋常性乾癬症においても、他の症例並に有効率を上げることができた。

【0041】

このように、本発明によると、これまでの外用剤と比較して有効率を飛躍的に高めることが可能になり、特に、アトピー性皮膚炎や脂漏性皮膚炎など、治癒改善が困難な疾患に対して極めて有効であるなど、その治癒率の高さ、及び副作用が極めて少いといった安全性からも従来の外用剤にとって代り得るもので、世界中にいる多数の難治性皮膚炎の患者等に使用されることが期待される。本発明の意義は極めて大きく、人類に大きく貢献するものである。

【書類名】

要約書

【要約】

【解決手段】副腎皮質ステロイドをサイクロデキストリンで包接し、多糖類を含有する水溶液中に、副腎皮質ステロイドを0.025 ～0.5 重量%、サイクロデキストリンを0.2 ～30重量%、デキストラン又はプルランを0.5 ～55重量%溶解した皮膚炎の治療外用剤であって、キシログルカン、トレハロース、ラミナラン、クレスチン、ペクチンを0.5 ～55重量%配合する。水溶液の成分に、ブドウ糖、ムタン、レンチナン、塩化ナトリウム、塩化カリウムを添加する。

【効果】アトピー性皮膚炎や尋常性乾癬症に対してより高い治癒効果を有する。

【選択図】

なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [592129095]

1. 変更年月日 1992年 5月22日

[変更理由] 新規登録

住 所 千葉県流山市東初石3丁目100番地27

氏 名 株式会社シーエーシー